April 1993
(edited September 1993)

Atrazine

Guideline

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for atrazine in drinking water is 0.005 mg/L (5 µg/L). The guideline is applicable to the sum of atrazine and its N-dealkylated metabolites.

Identity, Use and Sources in the Environment

Atrazine ($C_8H_{14}ClN_5$) is a chloro-N-dialkyl-substituted triazine herbicide with a molecular weight of 215.7. Technical atrazine is a colourless crystalline powder with a melting range of 175–177°C and a moderately low solubility in water of 30 mg/L at 20°C.[1] Its vapour pressure is 3×10^{-7} mmHg (0.4×10^{-7} kPa) at 20°C, and its volatility is low, with a Henry's law constant of less than 10^{-7} atm·m^3/mol.[2] Its log octanol–water partition coefficient is reported as 2.75,[3] and it appears not to bioaccumulate to any great degree in the food chain.[4]

Atrazine is used extensively in Canada as a pre- and post-emergence weed control agent, primarily for corn but also for rapeseed, and for total vegetation control in non-cropland and industrial areas. Nearly 2 million kilograms of active ingredient (a.i.) were sold in Canada in 1988, about 70% of this being sold in Ontario.[5]

Atrazine degrades slowly in acidic waters via hydrolysis and N-dealkylation, with a half-life of about 12 weeks at pH 5 and 20°C; breakdown is negligible in neutral or somewhat alkaline waters, with a half-life of two years or more.[2] Atrazine is moderately long-lived in soils in temperate climates; it persists for up to a full season under average field conditions[6] and even longer under some circumstances.[2] The mean soil adsorption coefficient K was reported to be 163 ± 80 for 56 types of soil (K values below 300 to 500 are considered to indicate high potential for migration through soil). The soil–water distribution coefficient K_d is low, ranging between 0.4 for sands and 8 for other soils.[2] Atrazine was therefore considered to be a Priority A chemical for potential groundwater contamination by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA)[7] and was ranked highest of 83 pesticides in the Agriculture Canada priority scheme for potential groundwater contaminants.[8]

Exposure

Water

In areas where atrazine is used extensively, it (or its dealkylated metabolites) is one of the most frequently detected pesticides in surface and well water. Atrazine contamination has been reported in British Columbia,[9] Nova Scotia, Prince Edward Island, Quebec, Ontario and Saskatchewan.[10] In 1985, 85% of ambient water samples in one area of southwestern Ontario were found to be contaminated with traces of atrazine.[11] Similar results have been reported for surface waters in Quebec.[10]

In Ontario farm wells, atrazine was detected at levels at or above 1 µg/L in 17% of 351 wells monitored during the 1985 Alachlor Monitoring Survey by the Ontario Ministry of the Environment.[12] The maximum recorded concentration was 1200 µg/L, and the median concentration of the 59 positive samples whose concentrations were recorded was 2.5 µg/L (trace concentrations — below 1 µg/L — were not recorded). Only about 100 of these wells were used for domestic water supplies, but two-thirds of these tested positive for atrazine.[11] Nine municipal supplies were also tested. Dresden, Ontario, in the corn-belt region of southwestern Ontario, was the only municipality seriously affected, with positive atrazine results in 39 out of 54 analyses on its raw water supply. The maximum concentration was 6.4 µg/L in raw water, 4.3 µg/L in conventionally treated water (21 detections/48 samples) and 1.4 µg/L in water treated using powdered activated carbon (PAC) (nine detections).[12]

In 1986, the Ontario Ministry of the Environment conducted surveys for atrazine and its metabolite deethylatrazine on 37 representative farm wells and on 30 municipal supplies — 25 supplied from surface water and five from groundwater. Contamination, at least at trace levels, was 100% for farm wells and surface water

municipal supplies and 40% for municipal supplies from wells. However, concentrations were above 1 µg/L in 17% of farm wells and 44% of municipal supplies. For farm wells, the median and maximum concentrations were 0.5 and 10.5 µg/L, respectively; for municipal supplies, the median and maximum concentrations were 0.66 and 29.4 µg/L, respectively.[13]

Atrazine was the most common contaminant found in an Ontario farm well survey carried out in 1986 and 1987 on 103 and 76 wells, respectively.[14] In a survey of pesticides in 1285 representative Ontario farm wells carried out for Agriculture Canada in 1991, atrazine (or deethylatrazine) was found in 7.1% of wells and was by far the most commonly found of the four pesticides detected. The median concentrations were 0.4 and 0.35 µg/L for atrazine and its metabolite, respectively, and the maximum concentrations were 18.0 and 4.4 µg/L, respectively. One percent of the concentrations measured were above 3 µg/L.[15] In a repeat of this study, carried out during summer 1992, the incidence of detection of both atrazine and its metabolite was significantly greater than in the previous fall (10.5% or 126 wells and 6.3% or 76 wells, respectively). The median and maximum concentrations of atrazine were not significantly different but were higher for deethylatrazine (0.7 and 8.2 µg/L, respectively).[16] In a groundwater and well water survey around Abbotsford, B.C., 31% of the wells were found to be contaminated with atrazine.[9]

In one municipal supply in Quebec that was monitored weekly between 22 April and 31 August 1987, concentrations of atrazine were above 1 µg/L for 11 weeks between May 28 and August 17 and above 4 µg/L for two weeks, peaking on 8 June.[17]

Atrazine has also been found frequently in surface water and groundwater samples in the United States. Positive results were found in surface water in 31 states and in groundwater in 13 states. Overall, almost 40% of surface water and 10% of groundwater samples were contaminated.[18]

Food

No residues of atrazine were found in a Canadian national surveillance study of 1075 food samples from 1984 to 1989[19] or in U.S. surveys of 19 800 samples from 1981 to 1986.[20] A recent report of atrazine contamination of milk in Wisconsin could not be verified after more extensive sampling.[21] A "worst case" estimate of intake from food would be the theoretical maximum dietary intake of atrazine, which is estimated to be 0.0003 mg/kg bw per day for an adult Canadian, based on negligible residues (0.1 mg/kg food) in all barley, corn, oats and wheat consumed in the average diet.

Total Daily Intake

Most of the total daily intake of atrazine would be supplied from contaminated water. Extensive surveys of food have failed to find any residues, and intake from this source is therefore considered negligible. No air monitoring reports were found; atrazine is unlikely to be found in air, except immediately after application to crops, because of its low volatility.

Analytical Methods and Treatment Technology

Atrazine may be monitored in water using gas chromatography (GC) and various detector systems, including flame ionization, electron capture, mass spectrometry (MS) and nitrogen–phosphorus. For the GC/MS method, the sample is extracted in a liquid–solid extractor, eluted with dichloromethane, and concentrated by evaporation before measurement by ion trap mass spectrometer (detection limit [d.l.] 0.1 µg/L) or magnetic sector mass spectrometer (d.l. 0.3 µg/L) (U.S. EPA Method 525). For the nitrogen–phosphorus method, the sample is extracted with dichloromethane, dried, concentrated with methyl tertiary-butyl ether and measured by nitrogen–phosphorus detection (d.l. 0.13 µg/L) (U.S. EPA Method 507). The average quantitation limit would be approximately 0.2 to 1.3 µg/L for these methods. The electron capture detection method (U.S. EPA Method 505) using hexane extraction gives a detection limit of 2.4 µg/L, too high for environmental monitoring.[23] The detection limits in a number of monitoring surveys ranged between 0.02 and 1 µg/L, with 0.05 µg/L being most commonly reported.

Granular activated carbon (GAC), PAC, reverse osmosis, ion exchange, ozone oxidation and ultraviolet radiation have all been used successfully to remove atrazine and its metabolites from drinking water.[22] Although not as efficient as GAC unless used in large quantities, PAC is partially effective in removing atrazine from water, based on limited testing in Ontario and Quebec. An average of 43% reduction was observed over 12 weeks in the Ste. Hyacinthe, Quebec, treatment plant.[17] Effective removal of pesticide residues requires up to 40 to 50 mg/L of PAC,[13] and up to 91% removal has been reported.[22]

A number of point-of-use home water treatment systems based on activated charcoal are available and are suitable for use in individual homes served by well water that may be contaminated with atrazine. These systems can, however, themselves become sources of chemical and microbial contamination. Over time, as the absorptive capacity of the filter is used up, the accumulated chemicals may be released into the treated water, possibly in higher concentrations than were originally present. The accumulation of organic matter on the filter can also lead to bacterial growth. To reduce the potential

health risks associated with these problems, it is essential that these systems be used only on microbiologically safe drinking water, that the devices be well flushed before each use and that the filters be changed frequently.

Health Effects

Metabolism

Atrazine is almost completely absorbed from the gastrointestinal tract, based on 93 to 100% recovery of orally administered radiolabelled material in rats.[23,24] Absorption from the skin may be relatively low: in adult (female) rats, dermal penetration was 3 to 8%; in young (33-day-old) rats, absorption was 16 to 49% higher than that for adults at the same concentration. In both cases, dermal absorption was concentration-dependent and was proportionally higher for dilute solutions.[25] In *in vitro* studies using human skin, about 16% of the applied dose of atrazine was absorbed by the skin.[26]

In six human volunteers who were occupationally exposed dermally and via inhalation, metabolism was rapid, with production of equal amounts of the deisopropyl metabolite (2-chloro-4-ethylamino-6-amino-s-triazine, or deisopropylatrazine) and the fully N-dealkylated metabolite (2-chloro-4,6-diamino-s-triazine).[27] In six workers engaged in the manufacture of atrazine, the doubly dealkylated metabolite comprised 80% of urinary metabolites, whereas only 2% was unchanged atrazine.[28] In *in vitro* studies on human skin, three-quarters of the applied dose was still retained by the skin after 20 hours, and some metabolism took place *in situ*; 50% of the total metabolites formed consisted of deisopropylatrazine, with a smaller amount of the diamino derivative and traces of the deethyl derivative in skin or receptor fluid.[26]

In male Wistar rats administered atrazine in drinking water for one or three weeks, the only metabolite found was deisopropylatrazine.[27] In Fischer-344 rats given 30 mg/kg bw radiolabelled atrazine by gavage, 93% was recovered after 72 hours — 67% in urine, 18% in faeces and <10% in tissues. The plasma absorption and elimination half-lives were three and 11 hours, respectively. The major metabolite, at 64 to 67% of the total, was the N-dealkylated product 2-chloro-4,6-diamino-s-triazine, with 5% present as the deethylated metabolite. The mercapturic acid conjugates of these two compounds formed 13 and 9%, respectively, of the total metabolites.[24]

In rats, mice, rabbits, pigs, goats, sheep and chickens, *in vitro* Phase I metabolism of atrazine via cytochrome P-450 yielded the mono- or di-N-dealkylation products.[29] Species and strain differences were noted in the ratios of metabolites formed and in the rates of metabolism, but there were no appreciable sex differences in two strains of rats and in mice or chickens. Strain differences were observed between Sprague-Dawley and Fischer rats: Fischer rats possessed three times the amount of microsomal protein and P-450 per gram of liver as Sprague-Dawley rats, and their rate of metabolism was correspondingly higher. In both strains, the products and their ratio (deisopropyl metabolite three to four times greater than deethyl metabolite) were similar. Further metabolism to the di-N-dealkylation product was highly specific in this *in vitro* system, with 100% metabolism of the deisopropyl compound and 3 to 4% metabolism of the deethyl compound. Metabolic Phase II conjugation to glutathione compounds was much slower than Phase I dealkylation.[29]

Health Effects in Humans

In humans, nausea and dizziness were reported after ingestion of contaminated well water containing an unspecified concentration of atrazine.[30]

The association between herbicide use and ovarian cancer was investigated in a hospital-based case–control study in northern Italy. Sixty cases (January 1974 to June 1980) were matched with 127 controls with other non-ovarian malignancies. Exposure was divided into three categories — "definite," "probable" and "no" exposure, as ascertained by interview. The use of triazine herbicides (90% of which was atrazine[31]) had been extensive in corn crops in this region since 1960; exposure was considered "probable" if the person had farmed and resided in an area with known herbicide use. The relative risk associated with "probable" exposure was 2.2 (confidence interval [CI] 0.77 to 6.3; 10 cases, 14 controls), and the relative risk for combined "definite" and "probable" exposure was 4.4 (CI 1.9 to 16.1; 18 cases). As 69% of the controls had malignancies of the breast (45.7%) or uterus (endometrium: 12.6%; cervix: 11%), which were also possibly endocrine- and herbicide-related, a separate analysis eliminating breast cancer controls was performed, which yielded a statistically significant relative risk of 3.5 (CI 1.4 to 8.4).[32]

A second case–control study, this time population-based, was performed in the same area, covering the succeeding period July 1980 to June 1985 and focusing on the use of triazine herbicides, the most frequently used herbicides in the previous study. Sixty-five cases with histologically confirmed diagnoses and 126 randomly selected controls were enrolled. The relative risk for ovarian neoplasms was increased to 2.7 (CI 1.0 to 6.9; seven cases) for women definitely exposed to triazines; there were significant positive trends for increased exposure ("possible" and "probable") and for increasing length of exposure (>10 years).[31] It was noted that the 90% confidence

interval was given rather than the more usual 95% confidence interval, which reduces the significance of the observations. The low number of cases in most categories also broadened the confidence interval, thus reducing confidence in the significance of the results.

In a population-based case–control study to investigate the relationship of pesticide use to lymphomas in Kansas, a significantly increased risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) was reported for farmers who used triazine herbicides (odds ratio [OR] = 2.5, CI 1.2 to 5.4; 14 cases, 43 controls). The risk was no longer significant when those who also used chlorophenoxy herbicides were removed from the analysis (OR = 2.2, CI 0.4 to 9.1; three cases, 11 controls). No further information was given about the frequency of use of atrazine and five other triazines listed.[33] In a second case–control study in Nebraska, to investigate risk factors for NHL among farmers, the use of atrazine was associated with a slight (non-significant) increased risk for NHL (OR = 1.4, CI 0.8 to 2.2). The increase in risk became significant for those who had used atrazine for 16 or more years (OR = 2.0, CI not given) and for increasing frequency of yearly use, but it was not significant after adjustment for use of 2,4-D and organophosphate pesticides (OR = 0.6 to 0.8).[34,35]

In a further analysis of the previous two case–control studies and a third similar study carried out in Iowa and Minnesota, atrazine use was associated with an odds ratio of 1.4 for NHL (CI 1.1 to 1.8; 130 cases, 249 controls), but the increase was not significant after adjustment for use of 2,4-D and organophosphate pesticides. Although detailed analysis of the three studies indicated an increased response with increasing frequency and dose, it revealed inconsistencies and confounders, suggesting that there was no real increase in the risk of NHL.[36]

An increased risk of leukaemia was not found to be associated with triazines (or with any of nine families of herbicide compounds) in a similar large population-based case–control study carried out in Iowa and Minnesota (OR = 1.1, CI 0.8 to 1.5; 67 cases, 172 controls).[37]

Health Effects in Animals

The acute toxicity of atrazine is low to moderate, with oral LD_{50} values for adult rats reported to range from 700 mg/kg bw[38] to 1870 to 3080 mg/kg bw.[1] For weanling rats aged four to six weeks, the LD_{50} was about 2300 mg/kg bw and was about one-third the acute toxicity observed in 90-day-old rats in the same series of experiments.[38] Dermal LD_{50} values were >2500 mg/kg bw.[38] In the Microtox test for acute toxicity, the metabolites deethylatrazine and deisopropylatrazine, frequently found in water along with the parent atrazine, were less toxic than atrazine.[39]

Long-Term Studies

In a two-year dietary study on beagle dogs carried out in the early 1960s, atrazine was administered in the diet at 0, 15, 150 or 1500 ppm, approximately equivalent to doses of 0, 0.35, 3.5 and 35 mg/kg bw per day. A decrease in food intake as well as increased heart and liver weights were noted in females at 150 ppm; in the 1500 ppm group, decreases in food intake and body weight gain, increased heart and liver weights, a decrease in haematocrit and occasional tremors in the rear limbs were observed. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 15 ppm or 0.35 mg/kg bw per day.[40] Atrazine has also been tested in a more recent one-year oral study, in which beagle dogs (six per sex in control and high-dose groups, and four per sex in two mid-dose groups) were administered 0, 15, 150 and 1000 ppm (0, 0.5, 5.0 or 34 mg/kg bw per day) in the diet. The major target organ for atrazine toxicity in this species was the heart, with myocardial atrial degeneration and severe dilatation of the left atrium being observed. Clinical signs including ascites, cachexia and abnormal electrocardiogram were noted in both sexes at the highest dose, as early as the 17th week of the study. The high-dose group also had reduced body weights and, in males, changes in haematological values (statistically significant reductions in red cell counts, haemoglobin and haematocrit) and in biochemical values (decreases in total serum protein and albumin). In the 5.0 mg/kg bw per day group, two males and one female also showed signs of cardiac toxicity.[41] A no-observed-effect level (NOEL) of 0.5 mg/kg bw per day was selected by the World Health Organization,[42] whereas Ciba-Geigy (the registrant) presented additional information to the EPA that resulted in selection of the 5.0 mg/kg bw per day dose as the NOAEL by this agency.[43]

In an early chronic study, atrazine was tested by gavage in two strains of mice at one dose level, 21.5 mg/kg bw per day for one month, followed by 82 mg/kg per day in the diet (approximately 4 mg/kg bw per day) for 17 months, but no significant increases in hepatomas were noted.[44] A recent 91-week study has been carried out in CD-1 mice, 60 animals per sex per dose, with atrazine administered in the diet at levels of 0, 10, 300, 1500 or 3000 ppm, equivalent to 0, 1, 38, 194 and 386 mg/kg bw per day for males and 0, 2, 48, 247 and 483 mg/kg bw per day for females. At the two highest dose levels, decreases in body weight gain, erythrocyte count, haematocrit and haemoglobin were observed in both sexes, as well as an increase in the incidence of cardiac thrombi in females. There was no increase in the incidence of neoplasms. The NOAEL was 300 ppm or 38 mg/kg bw per day for males and 48 mg/kg bw per day for females.[45]

In a recent chronic bioassay on Sprague-Dawley rats, 70 animals per sex were fed diets containing 0, 10, 70, 500 or 1000 ppm atrazine (equivalent to 0, 0.5, 3.5, 25 and 50 mg/kg bw per day) for two years. The maximum tolerated dose (MTD) was clearly exceeded at the highest dose; decreases in body weight gain were noted in both sexes (26% in females), and centrilobular necrosis of the liver was noted in females. Other non-neoplastic changes at the highest dose included retinal degeneration in females with a non-significant trend in males, hyperplasia of the renal pelvic epithelium and urinary bladder in females, increases in red cell count, haemoglobin and haematocrit in females and increases in pelvic calculi, mammary acinar cell hyperplasia and epithelial hyperplasia of the prostate in high-dose males. At the two highest doses, bone marrow myeloid hyperplasia and extra-medullary haemato-poiesis of the spleen were significantly increased in females. Dose-related increases in both benign (fibroadenoma) and malignant (adenocarcinoma) mammary gland tumours were observed in females, significant at 3.5 mg/kg bw per day and higher for malignant tumours. The biological significance was unclear (until release of the results from the second bioassay in rats in 1990) because of a high background incidence in both historical (40 to 51%) and concurrent (53%) controls and a slight non-significant increase to 61% in the lowest dose group (0.5 mg/kg bw per day). A NOAEL of 3.5 mg/kg bw per day was observed for systemic effects, based on decreases in body weights and pathological changes in liver and blood-forming elements at higher doses.[46] A NOAEL of 0.5 mg/kg bw per day has also been suggested, based on increased hyperplastic effects at the next highest dose.[42]

A second chronic bioassay using rats has been carried out under the auspices of the International Agency for Research on Cancer (IARC).[47] Atrazine was administered at concentrations of 0, 375 or 750 ppm in the diet to groups of 50 to 56 F344 rats per sex per dose for a lifetime; the experiment was terminated at week 126 for males and week 123 for females. (The dietary concentrations were approximately equivalent to 33 and 35 mg/kg bw per day in high-dose males and females and to 16.5 and 18.5 mg/kg bw per day in low dose males and females, based on feed consumption and body weights given by the authors.) A dose-related decrease in body weight gain was observed in both sexes, and survival was increased in males but not females. No other treatment-related systemic effects were observed. The incidence of benign mammary tumours was significantly increased in high-dose males but not in females (males: 1/48, 1/51 and 9/53; females: 14/47, 16/53 and 17/54 for the three dose groups). There was also a significant dose-related increase in the incidence of malignant uterine tumours (principally adeno-carcinomas), with 7/45 in controls, 10/52 in the mid-dose group and 14/45 in the high-dose group. Tumours of the haematopoietic system (combined leukaemia and lymphoma) were significantly increased over high control values only for females (incidences in the three groups were 47, 55 and 67% for males and 27, 31 and 43% for females).

Genotoxicity

IARC has recently summarized the information on genotoxicity of atrazine.[48] Atrazine did not induce mutations, with or without mammalian metabolic activation, in bacteriophage or bacterial systems, the yeast *Saccharomyces cerevisiae* or rodent cells *in vitro*. Mutations and chromosomal aberrations were observed in other yeasts and fungi, most plant species tested and *Drosophila*. Additionally, positive results were obtained in several testing systems when they were activated with plant microsomal preparations. An unscheduled DNA synthesis test on human EUE cells was negative with a mammalian activating system and positive with plant microsomes.[49] A positive dose-related increase in chromosomal aberrations was observed in human lymphocyte cultures.[50] *In vivo* test results have been mixed: a host-mediated assay with *Escherichia coli* in mouse gave weakly positive results[49]; in *Drosophila*, aneuploidy, dominant lethal and sex-linked recessive lethal mutations were observed,[51] whereas the latter test was negative in another study[49]; dominant lethal mutations were seen in mouse spermatids after oral exposure at high doses,[49] and DNA strand breaks were observed in rat stomach, liver and kidney but not in rat lung, also after oral administration of high toxic doses.[52] In mice administered doses ranging from 80 to 98 µg/d in drinking water for 30 and 90 days, no increases in chromosomal damage were observed in bone marrow cells after either period; however, the mitotic index was significantly increased at 90 days.[50]

Reproductive and Developmental Effects

In a two-generation, one litter per generation reproduction study on Charles River rats, 30 rats per sex per group were administered technical atrazine (97% a.i.) at 0, 10, 50 or 500 ppm in the diet (equivalent to 0, 0.5, 2.5 and 25 mg/kg bw per day), beginning 10 weeks before mating at age 47 to 48 days in the parental generation. Decreased body weights, body weight gain and food consumption occurred in both sexes at the high dose, 25 mg/kg bw per day. Pup weights were significantly reduced in the F_2 generation at 2.5 and 25 mg/kg bw per day, and a statistically significant increase was seen in relative testes weights in both generations at the high dose. The maternal NOAEL was 2.5 mg/kg bw per day, and the NOAEL for reproductive toxicity was 0.5 mg/kg bw per day.[53]

No teratogenic responses were found in a 1971 rat teratology study,[54] a 1984 rat study[55] or a study on rabbits.[56,57] In the 1971 study, pregnant rats were given atrazine in the diet on gestation days 6 to 15 at 0, 100, 500 or 1000 ppm (equivalent to 0, 4, 20 and 40 mg/kg bw per day). Maternal mortality was 23% at the highest dose, and various (unspecified) toxic symptoms were evident at 100 and 500 ppm. Increased embryonic and fetal deaths, decreased mean fetal weights and retarded skeletal development were observed at the two highest doses. The NOAEL for both maternal and fetotoxic effects was 4 mg/kg bw per day. In the 1984 study, technical atrazine was given by gavage to CR rats, 27 per group, at 0, 10, 70 or 700 mg/kg bw per day on gestation days 6 to 15. Mortality was 78% at the highest dose. At 70 mg/kg bw per day, reduced weight gain and food consumption in the dams and reduced fetal weights as well as inhibition of skeletal development were seen. The maternal and fetotoxic NOAEL was 10 mg/kg bw per day.[55,57] In New Zealand white rabbits, administration of 0, 1, 5 or 75 mg/kg bw per day of technical (97% a.i.) atrazine by gavage on gestation days 7 to 19 resulted in decreased food consumption and body weight in dams of the 5 and 75 mg/kg bw per day groups. In the high-dose group, resorptions were increased, body weights were reduced in fetuses of both sexes and there was delayed ossification. The maternal NOAEL was 1 mg/kg bw per day, and the developmental NOAEL was 5 mg/kg bw per day.[55,57]

Special Studies

Hormonal imbalances in steroid metabolism appear to be induced by atrazine, which exerts its effects through the pituitary gland.[48] It induces increases in some hormones, notably luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone,[58] while inhibiting other hormones. Testosterone must be reduced to several metabolites in order to become fully active; reductions in steroid reductase and dehydrogenases result in reduced hormonal activity.[48,59] Effects on testosterone metabolism induced by atrazine and by deethylatrazine, the metabolite that frequently co-occurs in water with atrazine, have been reported in rats that were prenatally treated with these compounds at 16.6 mg/kg bw subcutaneously. There was no alteration of pituitary metabolism in male pups, but an increase in 5α-steroid reductase was noted in female pups. Both pre- and post-natal treatment (with the same protocol) resulted in reductions in 3α-hydroxysteroid dehydrogenase in male pups and in the number of androgen-specific binding sites in the prostate. Atrazine, but not deethylatrazine, also caused a reduction in 5α-steroid reductase in male pups.[60] In male rats administered 120 mg/kg bw atrazine *per os* for seven days, a 60 to 70% increase was noted in the weight of the anterior pituitary, with hyperaemia and hypertrophy of the chromophobic cells. There was also a reduction of 37, 39 and 46% in 5α-steroid reductase, 3α- and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase, respectively. Dose-related changes were also seen at 60 mg/kg bw. Deethylatrazine was equipotent for 5α-steroid reductase.[61]

The immunotoxic potential of a formulation of atrazine was tested in mice by administration of a sublethal dose (one-half or more of the LD_{50}). No dose-related changes were observed in organ weights, spleen cell number and cell viability, lymphocyte stimulation by various agents, interleukin-2 production, T-cell numbers or responses, mitogen activation or primary humoral IgM response.[62]

Classification and Assessment

Although several analytical epidemiology studies provide some suggestive evidence for an association between exposure to triazine herbicides (largely atrazine) and increased risk of ovarian cancer or lymphomas, the evidence is considered inadequate because of the limited number of studies conducted to date and the methodological limitations of the available studies, including incompletely characterized exposure, presence of mixtures and other confounding factors and small numbers of exposed subjects, which reduce the power of the study to detect excess risk.

Oral administration of atrazine has resulted in mammary, uterine and haematopoietic system tumours in two strains of rats. No tumours were observed in an adequate long-term study in mice. The tumours of the reproductive system, which were observed in animal studies, are known to be associated with hormonal factors that act as tumour promoters. Atrazine is known to act on the pituitary–gonadal system of hormone regulation; the increased incidence of tumours after atrazine administration is therefore consistent with this role. The dose-related increase in leukaemias and lymphomas observed in the F-344 rat also appeared to be due to a promoting effect on an already high background incidence. The weight of evidence indicates that atrazine is not genotoxic, although the evidence is mixed for the few *in vivo* studies that are available. Atrazine has therefore been included in Group III (possibly carcinogenic to humans).

For compounds classified in Group III, the acceptable daily intake (ADI) is derived on the basis of division of a NOAEL by appropriate uncertainty factors. For atrazine, a provisional ADI is derived as follows:

$$\text{provisional ADI} = \frac{0.5 \text{ mg/kg bw per day}}{1000} = 0.0005 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 0.5 mg/kg bw per day is the NOAEL in a two-generation rat reproduction study, based on reductions in body weight of offspring in the F_2 generation.[53] This NOAEL is supported by a NOEL of 0.5 mg/kg bw per day in a one-year dog study,[41] based on cardiac toxicity,[42]

and by a NOAEL of 0.5 mg/kg bw per day observed in a two-year feeding/oncogenicity study in rats,[46] based on dose-related increases in mammary neoplasms in females[42]

- 1000 is the uncertainty factor (×10 for interspecies variation; ×10 for intraspecies variation; and ×10 for evidence that atrazine might act as a non-genotoxic carcinogen or as a promoter in rats through interferences in hormonal regulation).

Rationale

Because atrazine has been classified in Group III (possibly carcinogenic to humans), an interim maximum acceptable concentration (IMAC) for atrazine in drinking water may be calculated as follows:

$$\text{IMAC} = \frac{0.0005 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} \approx 0.005 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.0005 mg/kg bw per day is the provisional ADI, as derived above
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of total daily intake of atrazine allocated to drinking water (the maximum theoretical daily intake from residues in food constitutes about 60% of the provisional ADI)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

This guideline is applicable to the sum of atrazine and its metabolites. Atrazine is frequently found along with the metabolite deethylatrazine and is sometimes accompanied by other N-dealkylated metabolites. Deethylatrazine, although not as acutely toxic as the parent compound, was equally effective in producing hormonal imbalances resulting in changes in enzyme levels and testosterone binding sites in the testes of male rat pups after intake by the pregnant female and the pups via milk.[60]

Although the guideline was derived using adult consumption, it was based on a NOAEL at which no reproductive consequences of lifetime consumption were observed in a two-generation reproduction study, and to which a 1000-fold uncertainty factor was applied. It is therefore considered to provide adequate protection for the bottle-fed infant.

Several methods, including GAC, are capable of reducing atrazine substantially, both in municipal supplies and in individual homes by point-of-entry or point-of-use water treatment systems.

The guideline will remain an IMAC until completion of the full re-evaluation of this compound, currently in progress within the Health Protection Branch of Health Canada.

References

1. Worthing, C.R. and Walker, S.B. (eds.). The pesticide manual: a world compendium. 8th edition. British Crop Protection Council (1987).

2. Cohen, S.Z., Creeger, S.M., Carsell, R.F. and Enfield, C.G. Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses. In: Treatment and disposal of pesticide wastes. R.F. Krueger and J.N. Sieber (eds.). ACS Symp. Ser., 259: 297 (1984).

3. Hansch, C. and Leo, A. In: The Log P Database. Claremont, CA. p. 286 (1987).

4. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 1. U.S. National Research Council, Washington, DC. p. 533 (1977).

5. Environment Canada and Agriculture Canada. Pesticide registrant survey report, 1988 data. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1992).

6. Ashton, F. Persistence and degradation of herbicides. In: Biodegradation of pesticides. F. Matsumura and C.R. Krishna Murti (eds.). Plenum Press, New York, NY. p. 117 (1982).

7. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34): 1033 (1985).

8. McRae, B. Backgrounder: the characterization and identification of potentially leachable pesticides and areas vulnerable to ground-water contamination by pesticides in Canada. Pesticides Directorate, Agriculture Canada (1989, revised 1991).

9. Liebscher, H., Hii, B. and McNaughton, D. Nitrates and pesticides in the Abbotsford Aquifer, southwestern British Columbia. Environment Canada, Vancouver (1992).

10. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa (1988).

11. Alachlor Review Board. The report of the Alachlor Review Board. Submitted to the Hon. John Wise, Minister of Agriculture, October (1987).

12. Ontario Ministry of the Environment. Pesticides in Ontario drinking water — 1985. Toronto (1987).

13. Ontario Ministry of the Environment. Pesticides in Ontario drinking water — 1986. Toronto (1987).

14. Frank, R., Braun, H.E., Clegg, B.S., Ripley, B.D. and Johnson, R. Survey of farm wells for pesticides, Ontario, Canada, 1986 and 1987. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 44: 410 (1990).

15. Agriculture Canada. Ontario farm groundwater quality survey: winter 1991/92. Prepared for Agriculture Canada by the University of Waterloo, University of Guelph, Ontario Ministry of Agriculture and Food, Ontario Soil and Crop Improvement Association, Ontario Ministry of the Environment and Ontario Ministry of Health. September (1992).

16. Rudolf, D. and Goss, M. (eds.). Ontario farm groundwater quality survey: summer 1992. Agriculture Canada, June (1993).

17. Ayotte, P. Personal communication. Direction générale des Ressources hydriques, Ministère de l'Environnement Québec. January (1988).

18. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water. Atrazine. In: Drinking water health advisory: pesticides. Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 43 (1989).

19. Government of Canada, cited in reference 48.

20. Luke, M.A., Masumoto, M.T., Cairns, T. and Hundley, H.K. Levels and incidences of pesticide residues in various foods and animal feeds analyzed by the Luke multiresidue methodology for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71: 415 (1988).

21. Anonymous. No atrazine found in milk, silage samples from Wisconsin farms. Pesticide & Toxic Chemical News. p. 34. 31 March (1993).

22. U.S. Environmental Protection Agency. Methods for the determination of organic compounds in drinking water. EPA Report No. EPA-600/4-88/039; U.S. NTIS PB-89-220461. Cincinnati, OH (1989).

23. Bakke, J.E., Larson, J.D. and Price, C.D. Metabolism of atrazine and 2-hydroxyatrazine by the rat. J. Agric. Food Chem., 20: 602 (1972).

24. Timchalk, C., Dryzga, M.C., Langvardt, P.W., Kastl, P.E. and Osborne, D.W. Determination of the effect of tridiphane on the pharmacokinetics of [^{14}C]-atrazine following oral administration to male Fischer 344 rats. Toxicology, 61: 27 (1990).

25. Shah, P.V., Fisher, H.L., Sumler, M.R., Monroe, R.J., Chernoff, N. and Hall, L.L. Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats. J. Toxicol. Environ. Health, 21: 353 (1987).

26. Ademola, J.I., Sedik, L.E., Wester, R.C. and Maibach, H.I. *In vitro* percutaneous absorption and metabolism in man of 2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamine-*s*-triazine (Atrazine). Arch. Toxicol., 67: 85 (1993).

27. Ikonen, R., Kangas, J. and Savolainen, H. Urinary atrazine metabolites as indicators for rat and human exposure to atrazine. Toxicol. Lett., 44: 109 (1988).

28. Barbieri, F., Catenacci, G., Ferioli, A., Cottica, D. and Maroni, M. Atrazine exposure and metabolism in occupational exposed workers. Toxicol. Lett., Suppl.: 83 (1992).

29. Adams, N.H., Levi, P.E. and Hodgson, E. *In vitro* studies of the metabolism of atrazine, simazine, and terbutryn in several vertebrate species. J. Agric. Food Chem., 38: 1411 (1990).

30. Hayes, W.J., Jr. Pesticides studied in man. Williams and Wilkins, Baltimore, MD (1982).

31. Donna, A., Crosignani, P., Robutti, F., Betta, P.G., Bocca, R., Mariani, N., Ferrario, F., Fissi, R. and Berrino, F. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. Scand. J. Work Environ. Health, 15: 47 (1989).

32. Donna, A., Betta, P.-G., Robutti, F., Crosignani, P., Berrino, F. and Bellingeri, D. Ovarian mesothelial tumors and herbicides: a case–control study. Carcinogenesis, 5: 941 (1984).

33. Hoar, S.K., Blair, A., Holmes, F.F., Boysen, C., Robel, R.J., Hoover, R. and Fraumeni, J.F. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. J. Am. Med. Assoc., 256: 1141 (1986).

34. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Babbitt, P.A., Saal, R.C., Cantor, K.P. and Blair, A. A case–control study of non-Hodgkin's lymphoma and agricultural factors in eastern Nebraska [abstract]. Am. J. Epidemiol., 128: 901 (1988).

35. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Babbitt, P.A., Saal, R.C., Vaught, J.B., Cantor, K.P. and Blair, A. A case–control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. Epidemiology, 1: 349 (1990).

36. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Cantor, K.P., Holmes, F.F. and Blair, A. Role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma. Scand. J. Work Environ. Health, 19: 108 (1993).

37. Brown, L.M., Blair, A., Gibson, R., Everett, G.D., Cantor, K.P., Schuman, L.M., Burmeister, L.F., Van Lier, S.F. and Dick, F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukaemia among men in Iowa and Minnesota. Cancer Res., 50: 6585 (1990).

38. Gaines, T.B. and Linder, R.E. Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fundam. Appl. Toxicol., 7: 299 (1986).

39. Kross, B.C., Vergara, A. and Raue, L.E. Toxicity assessment of atrazine, alachlor, and carbofuran and their respective environmental metabolites using Microtox. J. Toxicol. Environ. Health, 37: 149 (1992).

40. Woodard Research Corp. Two-year feeding study in dogs (1964), cited in reference 18.

41. Ciba-Geigy. Atrazine technical 52-week oral feeding in dogs. Study No. 852008 and Pathology Report No. 7048 (1987), cited in references 18 and 42.

42. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva (in press).

43. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations: atrazine. Fed. Regist., 56(20): 3543 (1991).

44. Innes, J., Ulland, B., Valerio, M., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E. and Pallotta, A. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. J. Natl. Cancer Inst., 42: 1101 (1969).

45. Ciba-Geigy. Atrazine technical 91-week oral carcinogenicity study in mice. Study No. 842120 (1987), cited in reference 18.

46. Ciba-Geigy. Twenty-four month combined chronic oral toxicity and oncogenicity in rats utilizing atrazine technical; American Biogenic Corp. Study No. 410-1102 (1986).

47. Pinter, A., Torok, G., Borzsonyi, M., Surjan, A., Csik, M., Kelecsenyi, Z. and Kocsis, Z. Long-term carcinogenicity bioassay of the herbicide atrazine in F344 rats. Neoplasma, 37: 533 (1990).

48. International Agency for Research on Cancer (IARC). Atrazine. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 53: 441 (1991).

49. Adler, I.-D. A review of the coordinated research effort on the comparison of the test systems for the detection of mutagenic effects sponsored by the E.E.C. Mutat. Res., 74: 77 (1980).

50. Meisner, L.F., Belluck, D.A. and Roloff, B.D. Cytogenetic effects of alachlor and/or atrazine in vivo and in vitro. Environ. Mol. Mutagen., 19: 77 (1992).

51. Murnik, M.R. and Nash, C.I. Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine and simazine in *Drosophila melanogaster*. J. Toxicol. Environ. Health, 3: 691 (1977).

52. Pino, A., Maura, A. and Grillo, P. DNA damage in stomach, kidney, liver and lung of rats treated with atrazine. Mutat. Res., 209: 145 (1988).

53. Ciba-Geigy. Two-generation rat reproduction. Study No. 852063 (1987), cited in references 18 and 42.

54. Ciba-Geigy. Rat reproduction study — test for teratogenic or embryotoxic effects. 10 (1971), cited in reference 18.

55. Ciba-Geigy. Teratology study of atrazine technical in Charles River rats. Toxicology/Pathology Report No. 60-84 (1984), cited in reference 18.

56. Ciba-Geigy. Segment II. Teratology study in rabbits. Toxicology/ Pathology Report No. 68-84 (1984), cited in reference 18.

57. Infurna, R., Levy, B., Meng, C., Yau, E., Traina, V., Rolofson, G., Stevens, J. and Barnett, J. Teratological evaluations of atrazine technical, a triazine herbicide, in rats and rabbits. J. Toxicol. Environ. Health, 24: 307 (1988).

58. Morseth, S.L. Fourteen-day repeated dose oral toxicity/hormone study in female albino rats exposed to atrazine and diaminochloro-triazine: conducted by Hazelton Laboratories America, HLA 483-268. U.S. Environmental Protection Agency Record No. 415109-01 (1990).

59. Gojmerac, T., Osredecki, V. and Kniewald, J. Effect of s-triazine compounds on androgen-responsive mechanisms in the pig pituitary. Toxicol. Lett., Suppl.: 156 (1992).

60. Kniewald, J., Peruzovic, M., Gojmerac, T., Milkovic, K. and Kniewald, Z. Indirect influence of s-triazines on rat gonadotropic mechanism at early postnatal period. J. Steroid Biochem., 27: 1095 (1987).

61. Babic-Gojmerac, T., Kniewald, Z. and Kniewald, J. Testosterone metabolism in neuroendocrine organs in male rats under atrazine and deethylatrazine influence. J. Steroid Biochem., 33: 141 (1989).

62. Fournier, M., Friborg, J., Girard, D., Mansour, S. and Krzystyniak, K. Limited immunotoxic potential of technical formulation of the herbicide atrazine (AAtrex) in mice. Toxicol. Lett., 60: 263 (1992).

Avril 1993
(révisé en septembre 1993)

L'atrazine

Recommandation

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) pour l'atrazine dans l'eau potable est de 0,005 mg/L (5 µg/L). Cette recommandation s'applique à la fois à l'atrazine et à ses métabolites N-désalkylés.

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

L'atrazine ($C_8H_{14}ClN_5$) est un herbicide de triazine chloro-N-dialkyl-substituée dont la masse moléculaire est de 215,7. L'atrazine de qualité technique est une poudre cristalline incolore dont le point de fusion se situe entre 175 et 177 °C et qui présente une solubilité moyennement faible dans l'eau de 30 mg/L à 20 °C.[1] Sa pression de vapeur est de 3×10^{-7} mm Hg ($0,4 \times 10^{-7}$ kPa) à 20 °C; sa volatilité est faible et sa constante de la loi de Henry est de moins de 10^{-7} atm·m^3/mol.[2] Le log de son coefficient de partage dans le mélange octanol–eau est de 2,75.[3] L'atrazine ne semble pas être très sujette à la bioaccumulation dans la chaîne alimentaire.[4]

L'atrazine est beaucoup utilisée au Canada pour détruire les mauvaises herbes en pré-émergence et en post-émergence dans le maïs, mais aussi dans le lin, et pour détruire totalement la végétation dans les secteurs non cultivés et dans les zones industrielles. Près de 2 millions de kilogrammes de l'ingrédient actif (i.a.) ont été vendus au Canada en 1988, dont environ 70 % en Ontario.[5]

L'atrazine se dégrade lentement dans les eaux acides par hydrolyse et par N-désalkylation, sa demi-vie étant d'environ 12 semaines à un pH de 5 et à 20 °C; la dégradation est négligeable dans les eaux neutres ou légèrement alcalines, sa demi-vie étant alors d'au moins deux ans.[2] L'atrazine persiste modérément dans les sols des climats tempérés; elle persiste jusqu'à une saison entière sur le terrain, dans des conditions moyennes,[6] et plus longtemps dans certaines circonstances.[2] On signale un coefficient moyen d'adsorption dans le sol, K, de 163 ± 80 pour 56 types de sol (les valeurs de K inférieures à 300-500 sont considérées comme révélatrices d'un potentiel élevé de migration dans le sol). Le coefficient de distribution dans le mélange sol–eau, K_d, est faible et il varie entre 0,4 pour les sables et 8 pour les autres sols.[2] L'atrazine a donc été considérée par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis[7] comme un produit chimique de priorité A pour ce qui est de la contamination potentielle des eaux souterraines et elle se classe au premier rang des 83 pesticides risquant de contaminer les eaux souterraines inclus dans le plan de priorité établi par Agriculture Canada.[8]

Exposition

Eau

Dans les régions où l'atrazine est beaucoup utilisée, elle (ou ses métabolites désalkylés) est l'un des pesticides les plus fréquemment décelés dans les eaux de surface et dans les eaux de puits. On a signalé des cas de contamination par l'atrazine en Colombie-Britannique,[9] en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard, au Québec, en Ontario et en Saskatchewan.[10] En 1985, 85 % des échantillons d'eau ambiante recueillis dans un secteur du Sud-Ouest de l'Ontario se sont révélés contaminés par des traces d'atrazine.[11] Des résultats analogues ont été signalés pour des eaux de surface du Québec.[10]

On a décelé des concentrations d'atrazine égales ou supérieures à 1 µg/L dans 17 % des 351 puits de fermes ontariennes inspectés au cours de l'étude de surveillance de l'alachlore réalisée en 1985 par le ministère de l'Environnement de l'Ontario.[12] La concentration maximale enregistrée était de 1 200 µg/L; la concentration médiane des 59 échantillons positifs dont la concentration a été mesurée était de 2,5 µg/L (concentrations traces inférieures à 1 µg/L non mesurées). Seulement une centaine de ces puits étaient utilisés pour l'approvisionnement en eau domestique, mais les deux tiers d'entre eux renfermaient de l'atrazine.[11] Neuf sources d'approvisionnement municipales ont aussi été testées. La municipalité de Dresden (Ontario), située dans la région de la ceinture de maïs du Sud-Ouest de l'Ontario, était la seule sérieusement touchée : des résultats positifs

ont été obtenus pour 39 des 54 analyses de l'eau brute servant à son approvisionnement. La concentration maximale était de 6,4 µg/L dans le cas de l'eau brute, de 4,3 µg/L dans le cas de l'eau traitée de manière traditionnelle (21 échantillons positifs/48 échantillons) et de 1,4 µg/L dans le cas de l'eau traitée à l'aide de charbon actif en poudre (CAP) (neuf échantillons positifs).[12]

En 1986, le ministère de l'Environnement de l'Ontario a effectué des enquêtes au sujet de l'atrazine et de la déséthylatrazine, son métabolite, dans 37 puits de ferme représentatifs et dans 30 sources d'approvisionnement municipales (25 échantillons d'eau de surface et cinq échantillons d'eau souterraine). La contamination, du moins par des traces, était de 100 % dans le cas des puits de ferme et des eaux de surface servant à l'approvisionnement municipal et de 40 % dans le cas de puits servant à l'approvisionnement municipal. Toutefois, les concentrations étaient supérieures à 1 µg/L dans 17 % des puits de ferme et dans 44 % des sources d'approvisionnement municipales. Dans le cas des puits de ferme, les concentrations médiane et maximale étaient respectivement de 0,5 et de 10,5 µg/L; dans le cas des sources d'approvisionnement municipales, les concentrations médiane et maximale étaient respectivement de 0,66 et de 29,4 µg/L.[13]

L'atrazine est le contaminant qu'on a retrouvé le plus fréquemment au cours d'une enquête réalisée en 1986 et en 1987 portant respectivement sur 103 et 76 puits de ferme de l'Ontario.[14] Dans une enquête réalisée en 1991 pour le compte d'Agriculture Canada et portant sur la présence de pesticides dans 1 285 puits de ferme représentatifs situés en Ontario, on a décelé de l'atrazine (ou de la déséthylatrazine) dans 7,1 % des puits; il s'agissait du produit le plus fréquemment décelé, de loin, parmi les quatre pesticides décelés. Les concentrations médianes étaient de 0,4 et 0,35 µg/L respectivement pour l'atrazine et pour son métabolite; les concentrations maximales étaient de 18,0 et de 4,4 µg/L, respectivement. Un pour cent des concentrations mesurées étaient supérieures à 3 µg/L.[15] Cette étude a été répétée au cours de l'été 1992; à cette occasion, les échantillons renfermant de l'atrazine et de son métabolite étaient beaucoup plus nombreux qu'à l'automne précédent (10,5 % ou 126 puits et 6,3 % ou 76 puits, respectivement). Les concentrations médiane et maximale d'atrazine n'étaient pas très différentes, mais elles étaient plus élevées dans le cas de la déséthylatrazine (0,7 et 8,2 µg/L, respectivement).[16] Dans une enquête portant sur des eaux souterraines et sur des eaux de puits des environs d'Abbotsford (C.-B.), on a constaté que 31% des puits étaient contaminés par l'atrazine.[9]

Dans une source d'approvisionnement municipale située au Québec et surveillée entre le 22 avril et le 31 août 1987, les concentrations d'atrazine sont restées supérieures à 1 µg/L pendant 11 semaines, soit du 28 mai au 17 août, et elles ont été supérieures à 4 µg/L pendant deux semaines, atteignant un maximum le 8 juin.[17]

On a aussi fréquemment retrouvé de l'atrazine dans des échantillons d'eau de surface et d'eau souterraine aux États-Unis. On a obtenu des résultats positifs avec de l'eau de surface dans 31 États et avec de l'eau souterraine dans 13 États. Globalement, presque 40 % des échantillons d'eau de surface et 10 % des échantillons d'eau souterraine étaient contaminés.[18]

Aliments

On n'a pas trouvé de résidu d'atrazine au cours d'une étude nationale de surveillance portant sur 1 075 échantillons d'aliments, réalisée au Canada entre 1984 et 1989,[19] ni dans des enquêtes effectuées aux États-Unis de 1981 à 1986 et portant sur 19 800 échantillons.[20] Un cas de contamination du lait par l'atrazine, signalé récemment dans le Wisconsin, n'a pu être confirmé après un échantillonnage plus extensif.[21] Une estimation du «pire cas» de l'apport à partir des aliments correspondrait à un apport alimentaire théorique maximum d'atrazine s'élevant à 0,0003 mg/kg p.c. par jour pour un Canadien adulte, d'après une teneur négligeable en résidus (0,1 mg/kg aliments) dans l'orge, le maïs, l'avoine et le blé consommés, dans le cas d'une alimentation moyenne.

Apport quotidien total

La majeure partie de l'apport quotidien total d'atrazine proviendrait de l'eau contaminée. Des enquêtes extensives portant sur des aliments n'ont permis de déceler aucun résidu; on juge donc que l'apport à partir de cette source est négligeable. On n'a pas trouvé de rapports de surveillance de l'air; en raison de sa faible volatilité, il est toutefois peu probable que l'on retrouve de l'atrazine dans l'air, sauf immédiatement après son épandage sur des cultures.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Il est possible de surveiller la présence d'atrazine dans l'eau par chromatographie en phase gazeuse (CG) couplée à divers systèmes de détection, notamment l'ionisation de flamme, la capture d'électrons, la spectrométrie de masse (SM) et des détecteurs spécifiques azote-phosphore. Dans le cas de la méthode de CG-SM, l'échantillon est extrait dans un extracteur liquide-solide, élué au dichlorométhane et concentré par évaporation avant d'être analysé au moyen d'un spectromètre de masse muni d'un piège ionique [seuil de détection (s.d.) : 0,1 µg/L] ou d'un spectromètre de masse à secteur magnétique (s.d. : 0,3 µg/L) (méthode 525 de l'EPA des É.-U.). Dans le cas du détecteur

spécifique azote–phosphore, l'échantillon est extrait au dichlorométhane, séché, concentré avec de l'oxyde de méthyle et de butyle tertiaire, puis analysé grâce au détecteur azote-phosphore (s.d. : 0,13 µg/L) (méthode 507 de l'EPA des É.-U.). Pour ces méthodes, le seuil de quantification moyen serait environ de 0,2 à 1,3 µg/L. Dans le cas de la détection par capture d'électrons (méthode 505 de l'EPA des É.-U.) avec extraction à l'hexane, on obtient un seuil de détection de 2,4 µg/L, trop élevé pour la surveillance environnementale.[23] Dans un certain nombre d'enquêtes de surveillance, les seuils de détection variaient de 0,02 à 1 µg/L, celui de 0,05 µg/L étant le plus fréquent.

Le charbon actif granulaire (CAG), le CAP, l'osmose inverse, l'échange ionique, l'oxydation à l'ozone et le rayonnement ultraviolet ont tous été utilisés avec succès pour éliminer l'atrazine et ses métabolites de l'eau potable.[22] Même s'il n'est pas aussi efficace que le CAG à moins d'être utilisé en grande quantité, le CAP est partiellement efficace pour éliminer l'atrazine de l'eau, si l'on en juge d'après des essais limités effectués en Ontario et au Québec. On a observé en moyenne une réduction de 43 % en l'espace de plus de 12 semaines à l'usine de traitement de Saint-Hyacinthe (Québec).[17] Pour être efficace, l'élimination des résidus de pesticides nécessite jusqu'à 40 – 50 mg CAP/L;[13] on a signalé que l'élimination pouvait aller jusqu'à 91 %.[22]

Il existe un certain nombre de systèmes de traitement de l'eau à base de charbon actif que l'on peut installer au point d'utilisation et qui conviennent dans le cas de maisons individuelles desservies par des puits risquant d'être contaminés par l'atrazine. Ces systèmes peuvent toutefois devenir eux-mêmes des sources de contamination chimique et microbienne. Avec le temps, la capacité d'absorption du filtre s'épuise et les produits chimiques accumulés peuvent être libérés dans l'eau traitée en concentrations peut-être plus élevées que celles qui étaient présentes à l'origine. L'accumulation de matière organique sur le filtre peut aussi favoriser la croissance bactérienne. Pour réduire les risque potentiels pour la santé liés à ces problèmes, il est essentiel de n'utiliser ces systèmes qu'avec de l'eau ne présentant pas de risque microbiologique, de bien rincer les dispositifs avant chaque utilisation et de changer les filtres fréquemment.

Effets sur la santé

Métabolisme

L'atrazine est presque complètement absorbée par les voies gastro-intestinales si l'on se base sur la récupération de 93 à 100 % du produit marqué administré par voie orale à des rats.[23,24] L'absorption à partir de la peau peut être relativement faible : chez des rates adultes, la pénétration cutanée était de 3 à 8 %; chez de jeunes rats (33 jours), l'absorption était de 16 à 49 % plus élevée que chez des adultes, à la même concentration. Dans les deux cas, l'absorption cutanée dépendait de la concentration et elle était proportionnellement plus élevée dans le cas de solutions diluées.[25] Dans le cas d'études *in vitro* effectuées avec de la peau humaine, environ 16 % de la dose d'atrazine appliquée était absorbée par la peau.[26]

Chez six volontaires humains exposés en milieu de travail par voie cutanée et par inhalation, on a constaté un métabolisme rapide, la production de quantités égales de métabolite désisopropylé (2-chloro-4-éthylamino-6-amino-s-triazine ou désisopropylatrazine) et de métabolite entièrement N-désalkylé (2-chloro-4,6-diamino-s-triazine).[27] Chez six travailleurs participant à la fabrication de l'atrazine, le métabolite doublement désalkylé constituait 80 % des métabolites urinaires, alors que l'atrazine inchangée ne représentait que 2 % de ces métabolites.[28] Dans des études effectuées *in vitro* avec de la peau humaine, les trois quarts de la dose appliquée étaient encore retenus sur la peau après 20 heures, une certaine quantité étant métabolisée *in situ*; 50 % des métabolites totaux étaient constitués de désisopropylatrazine et d'une quantité plus faible du dérivé diaminé avec des traces de dérivé déséthylé dans la peau ou dans le liquide récepteur.[26]

Chez des rats Wistar mâles à qui on avait administré de l'atrazine par l'intermédiaire de l'eau potable pendant une ou trois semaines, le seul métabolite retrouvé a été la désisopropylatrazine.[27] Chez des rats Fischer-344 à qui on avait administré par gavage de l'atrazine marquée à raison de 30 mg/kg p.c., 93 % du produit ont été récupérés après 72 heures — 67 % dans l'urine, 18 % dans les fèces et <10 % dans les tissus. Les demi-vies d'absorption dans le plasma et d'élimination étaient de 3 et 11 heures, respectivement. Le principal métabolite, représentant 64 à 67 % du total, était le produit N-désalkylé 2-chloro-4,6-diamino-s-triazine; la proportion du métabolite déséthylé était de 5 %. Les conjugués de ces deux composés avec l'acide mercapturique formaient 13 et 9 %, respectivement, des métabolites totaux.[24]

Chez des rats, des souris, des lapins, des cochons, des chèvres, des moutons et des poulets, le métabolisme de phase I *in vitro* de l'atrazine par le cytochrome P-450 a donné les produits de mono-N-désalkylation ou de di-N-désalkylation.[29] Des différences ont été notées au niveau des espèces et des souches dans les rapports des métabolites formés et des taux métaboliques, mais il n'y avait pas de différence appréciable liée au sexe chez deux souches de rats, ni chez les souris, ni chez les poulets. Des différences liées à la souche ont été observées chez des rats Sprague-Dawley et chez des rats Fischer : les rats Fischer présentaient le triple de la quantité de protéine microsomique et de P-450 par

gramme de foie par rapport aux rats Sprague-Dawley et le métabolisme était accéléré en conséquence. Chez les deux souches, les produits et leur rapport (métabolite désisopropylé trois à quatre fois plus abondant que le métabolite déséthylé) étaient analogues. Dans ce système *in vitro*, le métabolisme plus poussé donnant le produit de di-N-désalkylation était hautement spécifique : il était de 100 % dans le cas du composé désisopropylé et de 3 à 4 % dans le cas du composé déséthylé. La conjugaison métabolique de phase II avec des composés de la glutathione était beaucoup plus lente que la désalkylation de phase I.[29]

Effets sur la santé chez les humains

Des humains se sont plaints de nausées et d'étourdissements après avoir ingéré de l'eau de puits contaminée présentant une concentration d'atrazine non spécifiée.[30]

La relation entre l'utilisation de cet herbicide et le cancer de l'ovaire a été étudiée au cours d'une étude portant sur des sujets hospitalisés et sur des témoins, réalisée dans le Nord de l'Italie. Soixante cas (janvier 1974 à juin 1980) ont été appariés avec 127 témoins présentant d'autres tumeurs malignes ne touchant pas les ovaires. L'exposition a été divisée en trois catégories, «certaine», «probable» et «nulle», d'après les résultats d'une entrevue. Des herbicides de type triazine (de l'atrazine dans 90 % des cas)[31] avaient été très utilisés sur le maïs cultivé dans cette région depuis 1960; on a jugé que l'exposition était «probable» si la personne avait participé à des activités agricoles et vivait dans une région où l'herbicide avait été employé. Le risque relatif lié à une exposition «probable» était de 2,2 (intervalle de confiance (IC) de 0,77 à 6,3; 10 cas, 14 témoins) et le risque combiné dans le cas d'une exposition «certaine» et «probable» était de 4,4 (IC de 1,9 à 16,1; 18 cas). Comme 69 % des témoins présentaient des tumeurs malignes du sein (45,7 %) ou de l'utérus (endomètre : 12,6 %; col : 11 %), qui étaient aussi peut-être d'origine endocrine et liées à l'utilisation d'herbicide, on a effectué une analyse séparée en éliminant les témoins atteints de cancer du sein, ce qui a donné un risque relatif statistiquement significatif de 3,5 (IC de 1,4 à 8,4).[32]

Une deuxième étude cas-témoins, cette fois basée sur la population et le temps, a été réalisée dans la même région. Cette étude couvrait la période subséquente, de juillet 1980 à juin 1985; elle portait particulièrement sur l'utilisation d'herbicides de type triazine, soit les herbicides les plus fréquemment utilisés lors de l'étude précédente. On a cette fois fait porter l'étude sur soixante-cinq cas dont le diagnostic avait été confirmé par un examen histologique et sur 126 témoins choisis au hasard. Le risque relatif de néoplasmes ovariens était de 2,7 (IC de 1,0 à 6,9; sept cas) pour les femmes certainement exposées à des triazines; on a noté des tendances positives significatives dans le cas d'une exposition accrue («possible» et «probable») et d'une exposition prolongée (>10 ans).[31] Signalons que l'intervalle de confiance était de 90 % au lieu de l'intervalle plus courant de 95 %, ce qui rend les observations moins significatives. Le faible nombre de cas dans la plupart des catégories élargit aussi l'intervalle de confiance, ce qui fait diminuer la confiance que l'on peut accorder à la signification des résultats.

Dans une étude cas-témoins basée sur la population et visant à étudier la relation entre l'emploi de pesticides et des cas de lymphomes survenus au Kansas, on a signalé un risque accru de lymphomes non hodgkiniens (LNH) chez des agriculteurs ayant utilisé des herbicides de type triazine [risque relatif (RR) = 2,5, IC de 1,2 à 5,4; 14 cas, 43 témoins]. Le risque n'était plus significatif quand ceux qui avaient également utilisé des herbicides de type chlorophénoxy ont été éliminés de l'analyse (RR = 2,2, IC de 0,4 à 9,1; trois cas, 11 témoins). Aucune autre information n'a été fournie au sujet de la fréquence de l'utilisation de l'atrazine et de cinq autres triazines mentionnées.[33] Dans une deuxième étude cas-témoins réalisée au Nebraska pour étudier des facteurs de risque de LNH parmi des agriculteurs, on a mis en relation l'utilisation de l'atrazine et un risque légèrement accru (non significatif) de LNH (RR = 1,4, IC 0,8 à 2,2). L'augmentation du risque est devenue significative pour ceux qui avaient utilisé l'atrazine pendant au moins 16 ans (RR = 2,0, IC non indiqué) et pour une fréquence accrue de l'utilisation annuelle, mais elle n'était plus significative après un ajustement visant à tenir compte de l'emploi du 2,4-D et de pesticides organophosphatés (RR = 0,6 à 0,8).[34,35]

Dans une analyse plus poussée des deux études cas-témoins précédentes et d'une troisième étude analogue réalisée en Iowa et au Minnesota, l'utilisation de l'atrazine a été reliée à un risque relatif de LNH de 1,4 (IC de 1,1 à 1,8; 130 cas, 249 témoins), mais l'augmentation n'était plus significative après un ajustement visant à tenir compte de l'emploi de 2,4-D et de pesticides organophosphatés. L'analyse détaillée des trois études a mis en évidence une réponse accrue liée à une fréquence et à une dose accrues; mais elle a aussi révélé des incohérences et des facteurs de confusion donnant à penser qu'il n'y avait pas d'augmentation réelle du risque de LNH.[36]

On a déterminé qu'il n'y avait pas de risque accru de leucémie lié aux triazines (ni à aucune des neuf familles d'herbicides) dans une étude cas-témoins, basée sur une population importante, effectuée en Iowa et au Minnesota (RR = 1,1, IC 0,8 à 1,5; 67 cas, 172 témoins).[37]

Effets sur la santé chez les animaux

La toxicité aiguë de l'atrazine varie de faible à modérée, les valeurs de DL_{50} par voie orale pour des rats adultes allant de 700 mg/kg p.c.[38] à 1 870–3 080 mg/kg p.c.[1] Dans le cas de rats en sevrage âgés de quatre à six semaines, la DL_{50} s'élevait à environ 2 300 mg/kg p.c. et elle était égale à environ le tiers de la toxicité aiguë observée chez des rats de 90 jours dans la même série d'expériences.[38] La valeur de la DL_{50} par voie cutanée était 2 500 mg/kg p.c.[38] Dans l'épreuve Microtox de toxicité aiguë, les métabolites déséthylatrazine et désisopropylatrazine, qu'on retrouve fréquemment dans l'eau avec l'atrazine parentale, se sont révélées moins toxiques que l'atrazine.[39]

Études à long terme

Au cours d'une étude alimentaire de deux ans portant sur des chiens beagle réalisée au début des années 1960, on a administré de l'atrazine par l'intermédiaire des aliments à raison de 0, 15, 150 ou 1 500 ppm, ce qui équivaut approximativement à des doses de 0, 0,35, 3,5 et 35 mg/kg p.c. par jour. On a noté une diminution de la consommation alimentaire ainsi qu'une augmentation du poids du cœur et du foie chez les femelles à 150 ppm; chez le groupe ayant reçu la dose de 1 500 ppm, on a constaté une diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids, une augmentation du poids du cœur et du foie, une diminution de l'hématocrite et des tremblements occasionnels des membres postérieurs. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 15 ppm ou 0,35 mg/kg p.c. par jour.[40] L'atrazine a aussi été testée dans une étude plus récente d'un an ayant consisté à administrer par voie orale à des chiens beagle (six par sexe pour les groupes témoins et les groupes recevant une dose élevée et quatre par sexe chez les deux groupes recevant des doses moyennes) des doses de 0, 15, 150 et 1 000 ppm (0, 0,5, 5,0 ou 34 mg/kg p.c. par jour) par l'intermédiaire des aliments. Le principal organe cible en ce qui concerne la toxicité de l'atrazine pour cette espèce était le cœur, qui présentait une dégénérescence du myocarde auriculaire et une forte dilatation de l'auricule gauche. Dès la 17e semaine de l'étude, on a noté chez les deux sexes, à la dose la plus élevée, des signes cliniques comme des ascites, une cachexie et un électrocardiogramme anormal. Le groupe ayant reçu la dose élevée présentait également un poids corporel réduit et, dans le cas des mâles, des valeurs hématologiques modifiées (réductions statistiquement significatives du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite) et des paramètres biochimiques modifiés (diminutions du taux d'albumine et du taux de protéines sériques totales). Dans le groupe ayant reçu la dose de 5,0 mg/kg p.c. par jour, deux mâles et une femelle présentaient aussi des signes cardiaques de toxicité.[41] Une dose sans effet observé (NOEL) de 0,5 mg/kg p.c. par jour avait été fixée par l'Organisation mondiale de la santé.[42] Cependant, Ciba-Geigy (le demandeur) a présenté de l'information supplémentaire à l'EPA, ce qui a donné lieu à la sélection d'une dose de 5,0 mg/kg p.c. par jour comme NOAEL par cet organisme.[43]

Dans l'une des premières études de toxicité chronique, on a testé l'atrazine en l'administrant par gavage à deux souches de souris, à raison d'une dose de 21,5 mg/kg p.c. par jour pendant un mois, suivie d'une dose de 82 mg/kg par jour dans les aliments (soit environ 4 mg/kg p.c. par jour) pendant 17 mois. Aucune augmentation importante de l'incidence des hépatomes n'a été notée au cours de cette étude.[44] Une étude de 91 semaines a récemment été réalisée chez des souris CD-1, avec 60 animaux par sexe, par dose, l'atrazine étant administrée par l'intermédiaire des aliments à raison de 0, 10, 300, 1 500 ou 3 000 ppm, ce qui équivaut à 0, 1, 38, 194 et 386 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et à 0, 2, 48, 247 et 483 mg/kg p.c. par jour pour les femelles. Aux deux doses les plus élevées, on a observé des diminutions de la prise de poids, du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez les deux sexes, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des thrombi cardiaques chez les femelles. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des néoplasmes. Le NOAEL était de 300 ppm ou de 38 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et de 48 mg/kg p.c. par jour pour les femelles.[45]

Récemment, dans une épreuve biologique portant sur la toxicité chronique chez des rats Sprague-Dawley, 70 animaux par sexe ont reçu une alimentation contenant 0, 10, 70, 500 ou 1 000 ppm d'atrazine (soit 0, 0,5, 3,5, 25 et 50 mg/kg p.c. par jour) pendant deux ans. La dose maximale tolérée (DMT) avait manifestement été dépassée à la dose la plus élevée; on a noté des diminutions de la prise de poids chez les deux sexes (26 % chez les femelles) et une nécrose centrilobulaire du foie chez les femelles. Parmi les autres changements non néoplasiques notés à la dose la plus élevée, on compte une dégénérescence rétinienne chez les femelles avec une tendance non significative chez les mâles, une hyperplasie de l'épithélium du pelvis rénal et de la vessie urinaire chez les femelles, des augmentations du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les femelles, ainsi que des augmentations des calculs pelviens, une hyperplasie des cellules acineuses mammaires et une hyperplasie épithéliale de la prostate chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Aux deux doses les plus élevées, l'hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse et l'hématopoïèse extra-médullaire de la rate étaient nettement accrues chez les femelles. On a observé des augmentations liées à la dose des tumeurs bénignes (fibro-adénomes) et malignes

(*adénocarcinomes*) *des glandes mammaires chez les* femelles, ces augmentations devenant significatives à partir de la dose de 3,5 mg/kg p.c. par jour dans le cas des tumeurs malignes. La signification biologique de ces résultats n'était pas claire (jusqu'à ce que l'on connaisse les résultats de la deuxième épreuve biologique réalisée chez des rats en 1990) en raison d'une incidence de fond élevée à la fois chez les témoins suivis depuis longtemps (40 à 51 %) et chez les témoins suivis en même temps (53 %) et d'une légère augmentation non significative jusqu'à 61 % chez le groupe recevant la dose la plus faible (0,5 mg/kg p.c. par jour). On a obtenu un NOAEL de 3,5 mg/kg p.c. par jour dans le cas des effets systémiques, en se basant sur des diminutions du poids corporel et sur des changements pathologiques touchant le foie et les éléments hématopoïétiques aux doses plus élevées.[46] Un NOAEL de 0,5 mg/kg p.c. par jour a aussi été proposé d'après des effets hyperplasiques accrus à la dose suivante la plus élevée.[42]

Une deuxième épreuve biologique de toxicité chronique chez les rats a aussi été réalisée sous les auspices du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).[47] On a administré de l'atrazine par l'intermédiaire des aliments à raison de 0, 375 ou 750 ppm à des groupes de 50 à 56 rats F344 par sexe par dose pendant toute la durée de leur vie; l'expérience s'est terminée la 126e semaine pour les mâles et la 123e semaine pour les femelles (les concentrations alimentaires étaient approximativement équivalentes à 33 et à 35 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et les femelles recevant la dose élevée et à 16,5 et 18,5 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et les femelles recevant la dose faible, d'après la consommation alimentaire et les poids corporels indiqués par les auteurs). On a observé une diminution liée à la dose du poids corporel chez les deux sexes et une augmentation de la survie chez les mâles mais non chez les femelles. Aucun autre effet systémique lié au traitement n'a été observé. L'incidence des tumeurs mammaires bénignes était nettement accrue chez les mâles ayant reçu la dose élevée, mais non chez les femelles (mâles : 1/48, 1/51 et 9/53; femelles : 14/47, 16/53 et 17/54 pour les trois groupes de dose). On a aussi constaté une augmentation significative liée à la dose de l'incidence des tumeurs utérines malignes (principalement celle des adénocarcinomes) : 7/45 chez les témoins, 10/52 chez le groupe ayant reçu la dose moyenne et 14/45 chez le groupe ayant reçu la dose élevée. Les tumeurs du système hématopoïétique (leucémies et lymphomes combinés) étaient nettement plus nombreuses que dans le cas des témoins, dans le cas des femelles seulement (l'incidence pour les trois groupes était la suivante : 47, 55 et 67 % pour les mâles et 27, 31 et 43 % pour les femelles).

Génotoxicité

Le CIRC a récemment fait un sommaire de l'information relative à la génotoxicité de l'atrazine.[48] L'atrazine n'a pas induit de mutations, que ce soit avec ou sans activation métabolique mammalienne, que ce soit chez des bactériophages ou chez des systèmes bactériens, chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* ou chez des cellules de rongeurs *in vitro*. On a observé des mutations et des aberrations chromosomiques chez d'autres levures et champignons, chez la plupart des espèces végétales testées et chez *Drosophila*. De plus, on a obtenu des résultats positifs avec plusieurs systèmes d'essai activés avec des préparations microsomiques végétales. Un test de synthèse d'ADN portant sur des cellules EUE humaines s'est révélé négatif avec un système activant mammalien et positif avec des microsomes végétaux.[49] On a observé une augmentation positive liée à la dose des aberrations chromosomiques dans des cultures de lymphocytes humains.[50] Les résultats de tests réalisés *in vivo* étaient mixtes : une épreuve sur cellule-hôte effectuée avec *Escherichia coli* chez la souris a donné des résultats faiblement positifs;[49] chez *Drosophila*, on a observé une aneuploïdie, des mutations létales dominantes et des mutations létales récessives liées au sexe,[51] alors que cette dernière épreuve s'est révélée négative d'après une autre étude;[49] on a noté des mutations létales dominantes dans des spermatides de souris exposées à des doses élevées[49] administrées par voie orale et des bris de la chaîne d'ADN dans l'estomac, le foie et les reins de rats, mais non dans les poumons des rats, également après l'administration par voie orale de doses toxiques élevées.[52] Chez des souris auxquelles on avait administré des doses variant de 80 à 98 µg/jour dans l'eau potable pendant 30 et 90 jours, on n'a noté aucune augmentation des dommages chromosomiques touchant les cellules de moelle osseuse après chaque période; toutefois, l'indice mitotique avait nettement augmenté après 90 jours.[50]

Effets sur la reproduction et sur le développement

Dans une étude de la reproduction portant sur deux générations de rats Charles River, avec une litière par génération, on a administré à 30 rats par sexe par groupe de l'atrazine de qualité technique (97 % i.a.) à raison de 0, 10, 50 ou 500 ppm par l'intermédiaire de l'alimentation (ce qui équivaut à 0, 0,5, 2,5 et 25 mg/kg p.c. par jour), en commençant 10 semaines avant l'accouplement, à l'âge de 47 à 48 jours chez la génération parentale. Il y a eu diminution du poids corporel, de la prise de poids et de la consommation alimentaire chez les deux sexes à la dose élevée, soit 25 mg/kg p.c. par jour. Le poids des petits était nettement réduit chez la génération F_2 aux doses de 2,5 et 25 mg/kg p.c. par jour et on a observé une augmentation statistiquement

significative du poids relatif des testicules chez les deux générations à la dose élevée. Le NOAEL chez les mères était de 2,5 mg/kg p.c. par jour et le NOAEL pour la toxicité en ce qui concerne la reproduction était de 0,5 mg/kg p.c. par jour.[53]

On n'a relevé aucune réaction tératogène au cours d'une étude réalisée en 1971[54] chez des rats, d'une étude portant sur des rats effectuée en 1984[55] ni dans une étude portant sur des lapins.[56,57] Dans le cas de l'étude de 1971, on a administré de l'atrazine à des rates gravides, par l'intermédiaire des aliments, du 6e au 15e jour de la gestation, à raison de 0, 100, 500 ou 1 000 ppm (ce qui équivaut à 0, 4, 20 et à 40 mg/kg p.c. par jour). La mortalité chez les mères s'élevait à 23 % à la dose la plus élevée et divers symptômes (non spécifiés) d'intoxication se sont manifestés aux doses de 100 et 500 ppm. Aux deux doses les plus élevées, on a noté un nombre accru de morts embryonnaires et fœtales, une diminution du poids fœtal moyen et un développement retardé du squelette. Le NOAEL pour les effets chez les mères et pour les effets fœtotoxiques était de 4 mg/kg p.c. par jour. Au cours de l'étude de 1984, on a administré par gavage de l'atrazine de qualité technique à des rats CR, soit 27 par groupe, à raison de 0, 10, 70 ou 700 mg/kg p.c. par jour, du 6e au 15e jour de la gestation. La mortalité était de 78 % à la dose la plus élevée. À la dose de 70 mg/kg p.c. par jour, on a noté une réduction de la prise de poids et de la consommation alimentaire chez les mères, une réduction du poids des fœtus ainsi qu'une inhibition du développement du squelette. Le NOAEL pour les mères et en ce qui concerne la fœtotoxicité était de 10 mg/kg p.c. par jour[55,57]. Chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, l'administration de 0, 1, 5 ou 75 mg/kg p.c. par jour d'atrazine de qualité technique (97 % i.a.) par gavage, du 7e au 19e jour de la gestation, a donné lieu à une diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel chez les mères des groupes recevant des doses de 5 et 75 mg/kg p.c. par jour. Chez le groupe ayant reçu la dose élevée, le nombre de résorptions était accru, les poids corporels étaient réduits, les poids corporels des fœtus des deux sexes étaient réduits et il y a eu retard dans l'ossification. Le NOAEL pour les mères était de 1 mg/kg p.c. par jour et le NOAEL en ce qui concerne le développement était de 5 mg/kg p.c. par jour.[55,57]

Études spéciales

L'atrazine semble induire des déséquilibres hormonaux dans le métabolisme des stéroïdes, en exerçant ses effets sur la glande pituitaire.[48] Elle induit l'augmentation de certaines hormones, notamment de la gonadotrophine A et de la gonadotrophine B,[58] tout en inhibant d'autres hormones. La testostérone doit être réduite en plusieurs métabolites pour devenir entièrement active; des réductions de la stéroïde-réductase et des déshydrogénases se traduisent donc par une diminution de l'activité hormonale.[48,59] On a signalé que l'atrazine et la déséthylatrazine, le métabolite qu'on retrouve fréquemment dans l'eau avec l'atrazine, avaient des effets sur le métabolisme de la testostérone chez des rats traités avant leur naissance avec ces composés à raison de 16,6 mg/kg p.c. par voie sous-cutanée. On n'a noté aucune altération du métabolisme pituitaire chez les petits mâles, mais il y a eu augmentation de la 5α-stéroïde-réductase chez les petits femelles. Un traitement pré-natal et post-natal (suivant le même protocole) a entraîné des réductions de la 3α-hydroxystéroïde-déshydrogénase chez les petits mâles et du nombre de sites de fixation des androgènes dans la prostate. L'atrazine, mais non la déséthylatrazine, a aussi provoqué une réduction de la 5α-stéroïde-réductase chez les petits mâles.[60] Chez les rats mâles à qui on a administré de l'atrazine à raison de 120 mg/kg p.c. *per os* pendant sept jours, on a noté une augmentation de 60 à 70 % de la masse de la pituitaire antérieure, avec une hyperémie et une hypertrophie des cellules chromophobes. Il y a eu également une réduction de 37, 39 et 46 %, respectivement, de la 5α-stéroïde-réductase, de la 3α- et de la 17β-hydroxystéroïde-déshydrogénase. Des changements liés à la dose ont aussi été observés à la dose de 60 mg/kg p.c. La déséthylatrazine était aussi puissante à l'égard de la 5α-stéroïde-réductase.[61]

Le potentiel immunotoxique d'une préparation d'atrazine a été testé chez des souris par l'administration d'une dose sub-létale (au moins la moitié de la DL_{50}). Aucun changement lié à la dose n'a été décelé dans le poids des organes, dans le nombre de cellules de la rate ni dans la viabilité des cellules, dans la stimulation des lymphocytes par divers agents, dans la production d'interleucine-2, dans le nombre ou les réponses des cellules T, dans l'activation des mitogènes ni dans la réponse humorale primaire des IgM.[62]

Classification et évaluation

Plusieurs études épidémiologiques analytiques fournissent des indications sur l'existence d'un lien entre l'exposition à des herbicides de type triazine (principalement constitué de l'atrazine) et d'un risque accru de cancer de l'ovaire ou de lymphomes, mais ces indications sont considérées comme étant inadéquates en raison du nombre limité d'études réalisées jusqu'à présent et des limites méthodologiques des études disponibles, notamment du fait que l'exposition était incomplètement caractérisée, en raison de la présence de mélanges et d'autres facteurs de confusion et du faible nombre de sujets exposés, ce qui réduit la capacité de l'étude de déceler un risque accru.

L'administration d'atrazine par voie orale a entraîné l'apparition de tumeurs mammaires, utérines et de

tumeurs du système hématopoïétique chez deux souches de rats. Aucune tumeur n'a été observée au cours d'une étude à long terme adéquate réalisée chez la souris. Les tumeurs du système reproducteur qui ont été observées dans des études portant sur des animaux sont liées à des facteurs hormonaux qui agissent comme promoteurs des tumeurs. On sait que l'atrazine agit sur le système pituitaire-gonadique de la régulation hormonale; l'incidence accrue des tumeurs après l'administration d'atrazine concorde donc avec ce rôle. Il faut aussi prendre davantage en considération l'augmentation liée à la dose des cas de leucémie et de lymphome observés chez les rats F-344, qui semble aussi due à un effet promoteur sur une incidence de fond déjà élevée. Tout porte à croire que l'atrazine n'est pas génotoxique, même si les indications sont mixtes dans le cas des quelques études *in vivo* dont on dispose. L'atrazine a donc été incluse dans le Groupe III (substance peut-être cancérogène pour les humains).

Pour les composés classés dans le Groupe III, on calcule l'apport quotidien acceptable (AQA) en divisant un NOAEL par des facteurs de sécurité appropriés. Dans le cas de l'atrazine, on calcule un AQA provisoire de la manière suivante :

$$\text{AQA provisoire} = \frac{0{,}5 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1\,000} = 0{,}0005 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 0,5 mg/kg p.c. par jour représente le NOAEL obtenu dans une étude de la reproduction portant sur deux générations de rats, basée sur des réductions du poids corporel de la progéniture dans la génération F_2.[53] Ce NOAEL concorde avec un NOAEL de 0,5 mg/kg p.c. par jour obtenue dans une étude d'un an réalisée chez le chien,[41] basée sur la toxicité cardiaque,[42] et avec un NOEL de 0,5 mg/kg p.c. par jour obtenue dans une étude de deux ans portant sur l'oncogénicité par voie alimentaire réalisée chez des rats[46] et qui est basée sur des augmentations liées à la dose des néoplasmes mammaires chez des femelles[42]
- 1 000 est le facteur d'incertitude (×10 pour la variation interspécifique; ×10 pour la variation intraspécifique; et ×10 pour les indications selon lesquelles l'atrazine peut agir comme un agent cancérogène non génotoxique ou comme promoteur chez les rats, en perturbant la régulation hormonale).

Justification

Comme l'atrazine est classée dans le Groupe III (substance peut-être cancérogène pour les humains), on peut calculer une concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) pour l'atrazine dans l'eau potable de la manière suivante :

$$\text{CMAP} = \frac{0{,}0005 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}005 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,0005 mg/kg p.c. par jour est l'AQA provisoire calculé ci-haut
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien total d'atrazine provenant de l'eau potable (l'apport quotidien théorique maximal à partir des résidus alimentaires représente environ 60 % de l'AQA provisoire)
- 1,5 L/jour représente la consommation quotidienne moyenne d'eau potable chez un adulte.

Cette recommandation s'applique à l'ensemble de l'atrazine et de ses métabolites. On retrouve souvent l'atrazine en présence de la déséthylatrazine, son métabolite, et parfois avec d'autres métabolites N-désalkylés. La déséthylatrazine, bien que sa toxicité aiguë ne soit pas aussi élevée que celle du composé parental, entraînait tout aussi efficacement des déséquilibres hormonaux qui se traduisaient par des changements des taux d'enzyme et des sites de fixation de la testostérone dans les testicules des petits rats mâles après l'ingestion de ce composé par les femelles gravides et par les petits, par l'intermédiaire du lait.[60]

Cette recommandation a été calculée d'après la consommation d'un adulte, mais elle est basée sur une DSENO pour laquelle on n'a observé aucune conséquence sur la reproduction après consommation pendant toute la durée d'une vie et sur un facteur d'incertitude de 1 000. On la considère donc adéquate pour protéger les nourrissons nourris au biberon.

Plusieurs méthodes, notamment le CAG, permettent d'éliminer en grande partie l'atrazine, que ce soit dans les sources d'approvisionnement en eaux municipales ou dans les maisons individuelles, grâce à des systèmes de traitement de l'eau posés au point d'entrée ou au point d'utilisation.

Cette recommandation restera une CMAP jusqu'à ce que soit terminée la réévaluation de ce composé actuellement en cours au sein de la Direction générale de la protection de la santé de Santé Canada.

Références bibliographiques

1. Worthing, C.R. et Walker, S.B. (dir. de publ.) The pesticide manual: a world compendium. 8e édition. British Crop Protection Council (1987).

2. Cohen, S.Z., Creeger, S.M., Carsell, R.F. et Enfield, C.G. Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses. Dans : Treatment and disposal of pesticide wastes, R. F. Krueger et J. N. Sieber (dir. de publ.). ACS Symp. Ser., 259 : 297 (1984).

3. Hansch, C. et Leo, A. Dans : The Log P Database, Claremont, CA p. 286 (1987).

4. National Academy of Sciences, Drinking water and health, Vol. 1 U.S. National Research Council, Washington, DC. p. 533 (1977).

5. Environnement Canada et Agriculture Canada. Pesticide registrant survey report, 1988 data. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1992).

6. Ashton, F. Persistence and degradation of herbicides. Dans : Biodegradation of pesticides. F. Matsumura et C.R. Krishna Murti (dir. de publ.). Plenum Press, New York, NY. p. 117 (1982).

7. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34) : 1033 (1985).

8. McRae, B. Backgrounder: the characterization and identification of potentially leachable pesticides and areas vulnerable to groundwater contamination by pesticides in Canada. Direction générale des pesticides, Agriculture Canada (1989, révisé en 1991).

9. Liebscher, H., Hii, B. et McNaughton, D. Nitrates and pesticides in the Abbotsford Aquifer, southwestern British Columbia. Environnement Canada, Vancouver (1992).

10. Hiebsch, S. C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport inédit préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1988).

11. Alachlor Review Board. The report of the Alachlor Review Board, présenté à l'hon. John Wise, ministre de l'Agriculture, octobre 1987.

12. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Pesticides in Ontario drinking water — 1985. Toronto (1987).

13. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Pesticides in Ontario drinking water — 1986. Toronto (1987).

14. Frank, R., Braun, H.E., Clegg, B.S., Ripley, B.D. et Johnson, R. Survey of farm wells for pesticides, Ontario, Canada, 1986 and 1987. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 44 : 410 (1990).

15. Agriculture Canada. Ontario farm groundwater quality survey: winter 1991/92. Préparé pour le compte d'Agriculture Canada par l'University of Waterloo, l'University of Guelph, le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation de l'Ontario, l'Ontario Soil and Crop Improvement Association, le ministère de l'Environnement de l'Ontario et le ministère de la Santé de l'Ontario, septembre (1992).

16. Rudolf, D. et Goss, M. (dir. de publ.). Ontario farm groundwater quality survey: summer 1992. Agriculture Canada, juin 1993.

17. Ayotte, P., communication personnelle. Direction générale des Ressources hydriques, ministère de l'Environnement du Québec, janvier 1988.

18. U. S. Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water. Atrazine. Dans : Drinking water health advisory: pesticides. Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 43 (1989).

19. Gouvernement du Canada, cité dans la référence 48.

20. Luke, M.A., Masumoto, M.T., Cairns, T. et Hundley, H.K. Levels and incidences of pesticide residues in various foods and animal feeds analyzed by the Luke multiresidue methodology for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71 : 415 (1988).

21. Anonyme. No atrazine found in milk, silage samples from Wisconsin farms. Pesticide & Toxic Chemical News, p. 34. 31 mars 1993.

22. U. S. Environmental Protection Agency. Methods for the determination of organic compounds in drinking water. EPA Report No. EPA-600/4-88/039; U.S. NTIS PB-89-220461. Cincinnati, OH (1989).

23. Bakke, J.E., Larson, J.D. et Price, C.D. Metabolism of atrazine and 2-hydroxyatrazine by the rat. J. Agric. Food Chem., 20 : 602 (1972).

24. Timchalk, C., Dryzga, M.C., Langvardt, P.W., Kastl, P.E. et Osborne, D.W. Determination of the effect of tridiphane on the pharmacokinetics of [^{14}C]-atrazine following oral administration to male Fischer 344 rats. Toxicology, 61 : 27 (1990).

25. Shah, P.V., Fisher, H.L., Sumler, M.R., Monroe, R.J., Chernoff, N. et Hall, L.L. Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats. J. Toxicol. Environ. Health, 21 : 353 (1987).

26. Ademola, J.I., Sedik, L.E., Wester, R.C. et Maibach, H.I. *In vitro* percutaneous absorption and metabolism in man of 2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamine-s-triazine (Atrazine). Arch. Toxicol., 67 : 85 (1993).

27. Ikonen, R., Kangas, J. et Savolainen, H. Urinary atrazine metabolites as indicators for rat and human exposure to atrazine. Toxicol. Lett., 44 : 109 (1988).

28. Barbieri, F., Catenacci, G., Ferioli, A., Cottica, D. et Maroni, M. Atrazine exposure and metabolism in occupational exposed workers. Toxicol. Lett., Suppl.: 83 (1992).

29. Adams, N.H., Levi, P.E. et Hodgson, E. *In vitro* studies of the metabolism of atrazine, simazine, and terbutryn in several vertebrate species. J. Agric. Food Chem., 38 : 1411 (1990).

30. Hayes, W.J., Jr. Pesticides studied in man.Williams and Wilkins, Baltimore, MD (1982).

31. Donna, A., Crosignani, P., Robutti, F., Betta, P.G., Bocca, R., Mariani, N., Ferrario, F., Fissi, R. et Berrino, F. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. Scand. J. Work Environ. Health, 15 : 47 (1989).

32. Donna, A., Betta, P.-G., Robutti, F., Crosignani, P., Berrino, F. et Bellingeri, D. Ovarian mesothelial tumors and herbicides: a case-control study. Carcinogenesis, 5 : 941 (1984).

33. Hoar, S.K., Blair, A., Holmes, F.F., Boysen, C., Robel, R.J., Hoover, R. et Fraumeni, J. F. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. J. Am. Med. Assoc., 256 : 1141 (1986).

34. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Babbitt, P.A., Saal, R.C., Cantor, K.P. et Blair, A. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and agricultural factors in eastern Nebraska [résumé]. Am. J. Epidemiol., 128 : 901 (1988).

35. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Babbitt, P.A., Saal, R.C., Vaught, J.B., Cantor, K.P. et Blair, A. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. Epidemiology, 1 : 349 (1990).

36. Hoar Zahm, S., Weisenburger, D.D., Cantor, K.P., Holmes, F.F. et Blair, A. Role of the herbicide atrazine in the development of non-Hodgkin's lymphoma. Scand. J. Work Environ. Health, 19 : 108 (1993).

37. Brown, L.M., Blair, A., Gibson, R., Everett, G.D., Cantor, K.P., Schuman, L.M., Burmeister, L.F., Van Lier, S.F. et Dick, F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukaemia among men in Iowa and Minnesota. Cancer Res., 50 : 6585 (1990).

38. Gaines, T.B. et Linder, R.E. Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fundam. Appl. Toxicol., 7 : 299 (1986).

39. Kross, B.C., Vergara, A. et Raue, L.E. Toxicity assessment of atrazine, alachlor, and carbofuran and their respective environmental metabolites using Microtox. J. Toxicol. Environ. Health, 37 : 149 (1992).

40. Woodard Research Corp. Two-year feeding study in dogs (1964). Cité dans la référence 18.

41. Ciba-Geigy. Atrazine technical 52-week oral feeding in dogs. Study No. 852008 and Pathology Report No. 7048 (1987). Cité dans les références 18 et 42.

42. Organisation mondiale de la santé. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Organisation mondiale de la santé, Genève (sous presse).

43. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations: atrazine. Fed. Regist., 56(20) : 3543 (1991).

44. Innes, J., Ulland, B., Valerio, M., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E. et Pallotta, A. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. J. Natl. Cancer Inst., 42 : 1101 (1969).

45. Ciba-Geigy. Atrazine technical 91-week oral carcinogenicity study in mice. Study No. 842120 (1987). Cité dans la référence 18.

46. Ciba-Geigy. Twenty-four month combined chronic oral toxicity and oncogenicity in rats utilizing atrazine technical. American Biogenic Corp. Study No. 410-1102 (1986).

47. Pinter, A., Torok, G., Borzsonyi, M., Surjan, A., Csik, M., Kelecsenyi, Z. et Kocsis, Z. Long-term carcinogenicity bioassay of the herbicide atrazine in F344 rats. Neoplasma, 37 : 533 (1990).

48. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Atrazine. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 53 : 441 (1991).

49. Adler, I.-D. A review of the coordinated research effort on the comparison of the test systems for the detection of mutagenic effects sponsored by the E.E.C. Mutat. Res., 74 : 77 (1980).

50. Meisner, L.F., Belluck, D.A. et Roloff, B.D. Cytogenetic effects of alachlor and/or atrazine *in vivo* and *in vitro*. Environ. Mol. Mutagen., 19 : 77 (1992).

51. Murnik, M.R. et Nash, C.I. Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine and simazine in *Drosophila melanogaster*. J. Toxicol. Environ. Health, 3 : 691 (1977).

52. Pino, A., Maura, A. et Grillo, P. DNA damage in stomach, kidney, liver and lung of rats treated with atrazine. Mutat. Res., 209 : 145 (1988).

53. Ciba-Geigy. Two-generation rat reproduction. Study No. 852063 (1987). Cité dans les références 18 et 42.

54. Ciba-Geigy. Rat reproduction study — test for teratogenic or embryotoxic effects. 10 (1971). Cité dans la référence 18.

55. Ciba-Geigy. Teratology study of atrazine technical in Charles River rats. Toxicology/Pathology Report No. 60-84 (1984). Cité dans la référence 18.

56. Ciba-Geigy. Segment II. Teratology study in rabbits. Toxicology/ Pathology Report No. 68-84 (1984). Cité dans la référence 18.

57. Infurna, R., Levy, B., Meng, C., Yau, E., Traina, V., Rolofson, G., Stevens, J. et Barnett, J. Teratological evaluations of atrazine technical, a triazine herbicide, in rats and rabbits. J. Toxicol. Environ. Health, 24 : 307 (1988).

58. Morseth, S.L. Fourteen-day repeated dose oral toxicity/hormone study in female albino rats exposed to atrazine and diaminochloro-triazine : conducted by Hazelton Laboratories America. HLA 483-268. U.S. Environmental Protection Agency Record No. 415109-01 (1990).

59. Gojmerac, T., Osredecki, V. et Kniewald, J. Effect of s-triazine compounds on androgen-responsive mechanisms in the pig pituitary. Toxicol. Lett., Suppl. : 156 (1992).

60. Kniewald, J., Peruzovic, M., Gojmerac, T., Milkovic, K. et Kniewald, Z. Indirect influence of s-triazines on rat gonadotropic mechanism at early postnatal period. J. Steroid Biochem., 27 : 1095 (1987).

61. Babic-Gojmerac, T., Kniewald, Z. et Kniewald, J. Testosterone metabolism in neuroendocrine organs in male rats under atrazine and deethylatrazine influence. J. Steroid Biochem., 33 : 141 (1989).

62. Fournier, M., Friborg, J., Girard, D., Mansour, S. et Krzystyniak, K. Limited immunotoxic potential of technical formulation of the herbicide atrazine (AAtrex) in mice. Toxicol. Lett., 60 : 263 (1992).